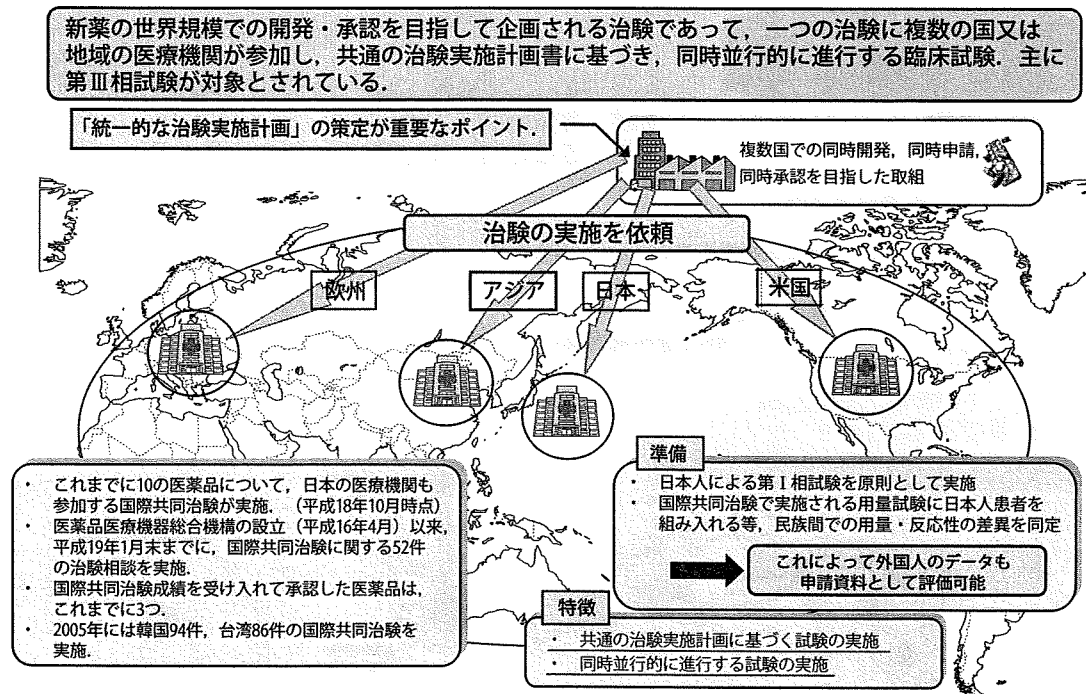


Table 4 GCP 省令等の改正について

<p>医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 <small>(平成20年厚生労働省令第24号) 平成20年2月29日公布</small></p>
<p>施行時期 平成20年4月1日 (一部 平成21年4月1日)</p> <p>IRB設置に関する規定について</p> <ul style="list-style-type: none"> -治験審査委員会の自施設設置原則の撤廃 -第三者治験審査委員会の削除 -治験審査委員会の設置者に以下の法人を追加 <ul style="list-style-type: none"> ・医療機関を有する国立大学法人, 地方独立行政法人, 学校法人 ・医療の提供等を主な業務とする独立行政法人 -治験審査委員会の手順書, 委員名簿, 会議の記録の概要等の公表
<p>薬事法施行規則の一部を改正する省令 <small>(平成20年厚生労働省令第25号) 平成20年2月29日公布</small></p>
<p>施行時期 平成21年4月1日</p>

Ministry of Health, Labour and Welfare

Fig. 14 国際共同治験とは



した試験 (Asian Study) をうまく進めていこうという動きがあります。2007年4月にソウルで、中国・韓国・日本のいわゆる保健衛生大臣級の会議がありました。その時の議題として、一つはご承知のとおり、鳥インフルエンザの問題でした。もう一つは、臨床試験データに関する民族的要因を検討しようという合意がなされたところです。

日中韓で臨床データを共有できないか検討しましょうということ、民族的要因を検討するために日本・中国・韓国の薬物動態、有効性、安全性のデータを比較して、民族的な要因が少なければデータの共有を検討する。最終的には検証的な試験の例数をそれぞれの国が分担するというものも考えられます。そこまではたぶん何年も時間がかかるとは思いますが、そういうものを見据えた検討です。

さらに国際共同治験に関してはガイドラインの整備が求められましたので、2007年9月28日に審査管理課長の名前で国際共同治験に関する基本的な考え方というガイダンスが出ております (Fig. 15)。アメリカ、ヨーロッパからも、このガ

イダンスにつきましてはかなり注目されているところと

日本における国際共同治験は実際に増えているようです (Fig. 16)。国際共同治験に係る治験計画届の数がどう増えているかということについて、2008年2月までに出された治験届461件の中から調査したところ、15社から35件の国際共同治験の届出がありました (Table 5)。

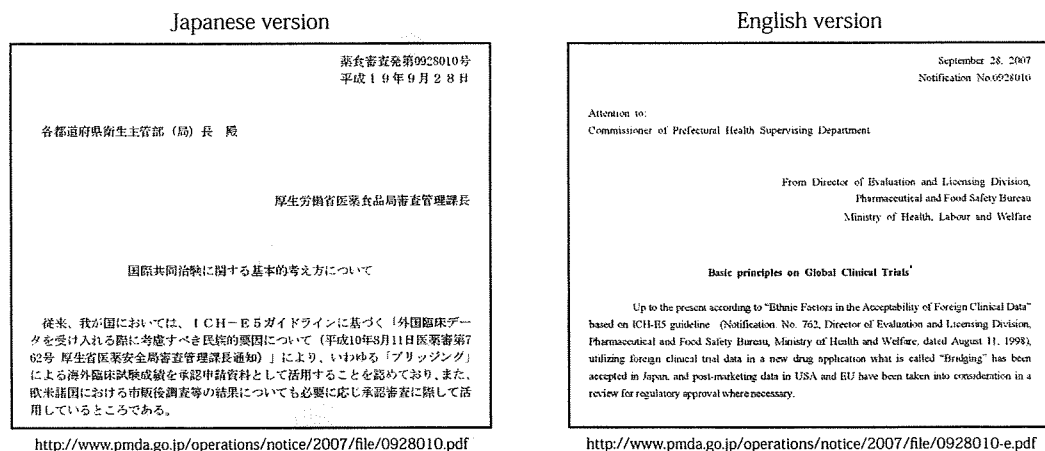
国際共同治験の中では疾患分野によって進められる部分と進めにくい分野があると思いますが、やはりがんの分野が最も多いようです。

現在の国際共同治験に関する相談の割合です (Fig. 17)。25%ほどが国際共同治験に関する相談になっています。分野としてはがん、循環器、ホルモン、代謝、これらが全体の半数を占めています (Fig. 18)。

最後に、お隣の韓国の状況です。韓国はライフサイエンスに非常に力を入れています。特に、医薬品の開発のために治験に対して非常に力を入れているというのが特徴であります。

このように治験に対して力を入れるため、臨床試験センターをつくっています。ただこれまでの

Fig. 15 Guidance document for global studies



Ministry of Health, Labour and Welfare

Fig. 16 国際共同治験の増加

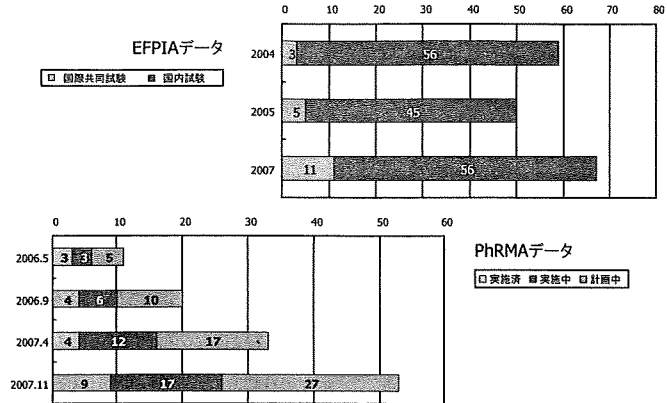
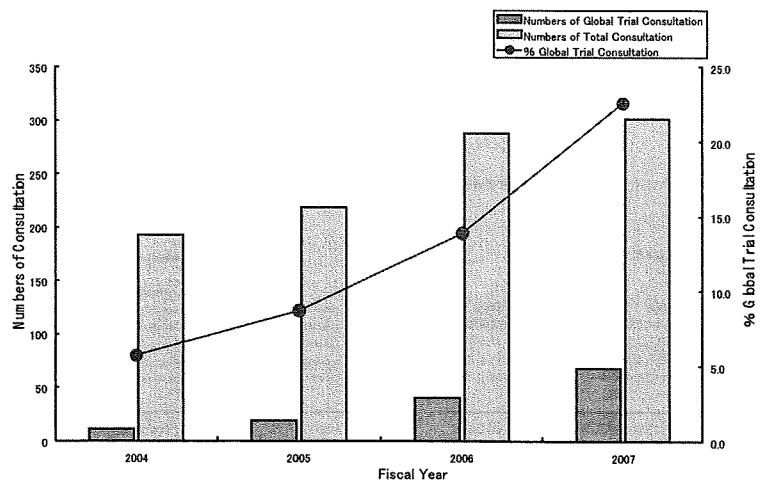


Table 5 治験届からみた国際共同治験

- 2007.4～2008.2に提出された治験届 461 件中
- 15社から 35 件の国際共同治験の届を受付
 - 国内企業 3社 6件
 - 外資系企業 12社 29件
- 開発の相の内訳
 - P-I 1件, P-II 4件, P-III 30件
- 薬効分野の内訳
 - がん 17件, 循環器 5件, 中枢系 3件, 呼吸器 3件

Ministry of Health, Labour and Welfare

Fig. 17 Global clinical trials consultations



Pmda Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

韓国・台湾はコストが非常に低くて、日本は太刀打ちができないという話がありました。調べてみると韓国はどうもそうではなくなっている状況です (Table 6)。コストが以前は日本の3分の1だったのが、現在は日本の8割程度となりコスト高を彼らも気にしているところだそうです。それから語学の壁があります。韓国でも同じように国際共同治験をやるうえでは、英語のプロトコルをきちんと読めて理解ができるためには英語に対する語学の壁かかなり高いということで、CRCの採用時には英語ができるということを探

用条件にしているという話がありました。

日本との比較では治験のIT化はそれほど変わらないそうです。一方でクリニックを利用した治験はほとんどない。研究者のインセンティブはやはり韓国のほうがよいようだということで、大学教員の評価の対象になるとか、世界的な雑誌への論文の掲載が盛んであるとかあるいは研究費の一部が給与とは別に研究者個人の収入になる。ここが日本と少し違う印象です。

日本もグローバル規模の臨床研究等に対する支援を行う予定としています。厚生労働省としてグ

Fig. 18 Global clinical trial consultations (by therapeutic area)

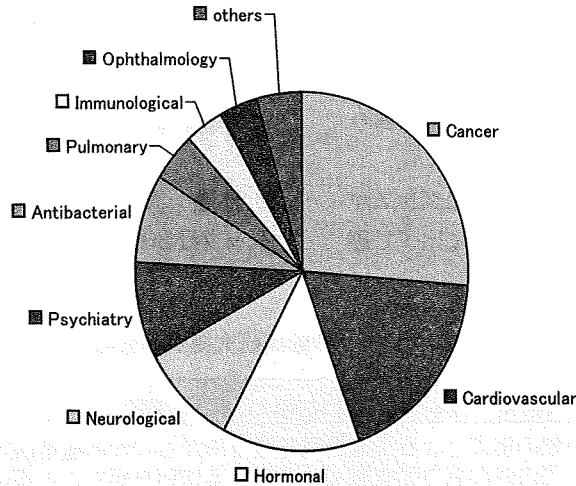


Table 6 治験・臨床研究実施環境 in Korea

<ul style="list-style-type: none"> ・低コスト： <ul style="list-style-type: none"> 以前は日本の1/3 現在は日本の8割程度 患者が個々の研究者や研究機関に集中 ・効率的： <ul style="list-style-type: none"> 症例集積率やモニターの訪問回数、SDVに要する時間等は効率的 ・語学の壁： <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における英語対応が進んでいる (CRC採用時の条件にも) 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本との比較： <ul style="list-style-type: none"> 治験情報のIT化はそれほど変わらない印象 クリニックを利用した治験等は、ほとんどなし (今後の課題) ・研究者のインセンティブ： <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験実施及び研究費獲得額が大学の教員評価の対象となる 世界的ジャーナルへの論文掲載 研究費の一部が給与とは別に研究者個人の収入になること <p style="text-align: right;">等</p>
---	--

ローバルの臨床研究拠点の整備を強力に推し進めていきたいと思っています (Fig. 19)。2008年5月に対日直接投資の抜本的な拡大に向けて五つの提言がなされています。

国際的な治験の拠点となる医療機関を数カ所から10カ所程度選定をしましょう。そして国内外の協力医療機関の連携する体制を組むことにより、5年間で国際共同治験の実施件数を5倍にしたい。こういう提言が出てきています。

5. その他

マイクロドーズ試験とは微量の物質を入れてヒトへの単回投与で臨床試験を行うということで、第I相の開始前に薬物動態の情報が判明することによって、治験の迅速化・効率化が可能になるのではないか。こういう目的で行われる試験であります (Table 7)。

この中で国内の状況がこれまではガイダンスがなかったもので、欧州あるいはアメリカに比べて遅

れていたところではありますが、マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスが2008年6月3日に厚生科研費の我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究の成果を踏まえてガイダンスを作成し、通知したところです (Table 8)。ICH等でもまたさらに議論がされたというところ

です。治験又は臨床研究の推進につきましては医政局が、治験に関しましては医薬食品局等が、厚生労働省の中でもいろいろな諸関係部局が協力し合って推進していくということですので、今後とも厚生労働省のいろいろな施策に関しましてご協力いただきながら、力を合わせて皆さんで治験又は臨床研究の活性化を推進していきたいと思っております。

<質疑応答>

渡邊 人材育成においてCRCを含め支援スタッフはかなり充実してきたと思います。しかし

Fig. 19 グローバル臨床研究拠点の整備

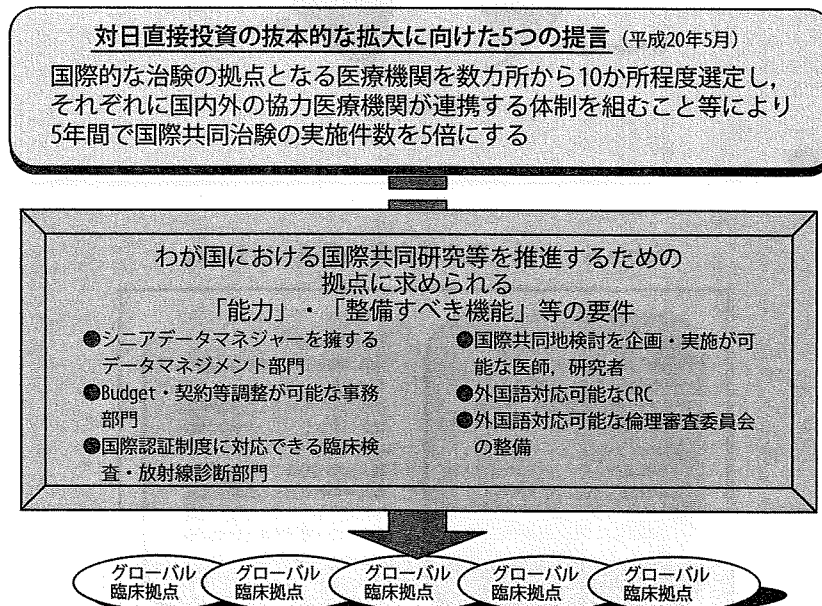


Table 7 マイクロドーズ試験とは

マイクロドーズ試験とは

被験物質が薬理作用を示すと考えられる投与量の1/100未満かつ100 μ g/ヒト以下の用量(=およそヒトで薬理作用が発現しないと考えられる用量)によるヒトへの単回投与臨床試験。(参考: 臨床評価33巻3号(2006))

※ 具体的な試験方法

- 被験物質を放射性元素(^{14}C)で標識し, 当該被験物質をヒトに投与. 加速器質量分析法(AMS: Accelerator Mass Spectrometry)を用いて血漿中又は尿中の濃度を測定し, 被験物質の未変化体や代謝物のヒトにおける薬物動態情報を得る.
- 放射性元素で標識しない被験物質をヒトに投与し, 高感度のLC/MS/MS法(タンデムマス法; 液体クロマトグラフィーに質量分析計が2つ繋がった装置によりごく微量の被験物質の定量を行う方法)により, 未変化体の体内動態を測定する.
- 被験物質を ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等で標識し, 当該被験物質をヒトに投与. 陽電子放射断層撮影法(PET: Positron Emission Tomography)を用いて被験物質の臓器・組織内での分布状況を画像により経時的測定を行う.

※ マイクロドーズ試験を応用することにより, 分子イメージング技術(例えば, アルツハイマー型認知症など神経変性疾患に関する検出薬等)の開発なども期待されている.

第 I 相の治験開始前に, ヒトの薬物動態の情報が判明することにより, その後の治験の迅速化・効率化が可能となる.

Table 8 マイクロドーズ試験に関する国内外の状況

1. 国内

※ 国内の状況

1. 日本薬物動態学会(平成17年12月)
マイクロドーズ試験の有用性を学会として認め, その国内実施のための指針作成が必要である旨の意見書を取りまとめ, 公表.
2. 総合科学技術会議(平成18年12月)
総合科学技術会議最終報告書の中で, 以下のとおり言及.
「我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない. マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について, その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべきである. 【平成18年度より検討・平成19年夏結論】」
3. マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(平成20年6月3日薬食審査発第0603001号)
厚労科研費「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」の成果を踏まえてガイダンスを作成・通知

2. 諸外国

- (1) 欧州の状況
1997年から英国で実施. その後, 欧州医薬品庁(EMA)が2003年1月に「医薬品の単回マイクロドーズ臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関するポジションペーパー」を発出.
- (2) 米国の状況
2006年1月に米国FDAは「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (探索的IND試験に関するガイダンス)」を発出. その中でマイクロドーズ試験についてのガイダンス公表.
- (3) ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)の状況
2006年秋, 「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(ICH-M3)」見直しのための専門家グループを立ち上げ, マイクロドージングに関する議論中.

医師のインセンティブについてはまだまだ不十分であると思います。先ほどのデータの中でも臨床論文が少ないことを紹介していただきましたが、その一因として日本では教育を行う臨床薬理学講座がまだ十分整備されていないということも言えると思います。ですから佐藤岳幸先生のお立場で臨床薬理は非常に大事だということを今後もアナウンスしていただければありがたいと思います。

2点目の国際共同治験ですが、今後日本ではやはり前向きの、そして中央検査室等を活用した科学的なデータが非常に重要になってくると思いますので、そういう研究を推進するような舵取りをお願いできればと思います。

3点目の臨床研究についてです。最近是非常に質のよい臨床研究が日本からもいくつか出てきていると思います。その中の一つで、例えばいまは第一三共になりましたが、三共が行っていたMEGAという試験があります。プラバスタチンの日本人における有効性を立証したPROBEという方法の試験です。その試験を最初に資金というか、援助したのは厚生労働省であって、その後三共に引き継いで資金提供を行っているわけです。

いまは同じ目的の試験で厚生労働省とほかの、例えば財団、製薬企業からのお金が入るとなかなか身動きができないような仕組みになっています。そういうお金の流れもそれが透明であれば、ある程度柔軟性を持って臨床試験を行ってもよいという仕組みになると、試験は非常にやりやすくなります。先導して国が試験をサポートしていただけるとスピードアップも図れると思いますので、ぜひよろしくお願いたします。

佐藤（岳） 最後の問題へのコメントですが、大規模な、例えば疫学研究とか、非常に多額の資金が要するようなものに関しましては、昨今は利益相反の話とか、かなり厳しめの目が行政側だけではなくて企業又は大学等に向けられていると思います。ただ基本的に我々としてやらなければいけないのは、透明性を非常に高めて、少しもバイアスの入ったものではないということを一一般の国民

の方に理解をいただかない限りはこの問題はなかなか解決しないと思います。それをやることによって、もしかしたら産官学が協力し合って何かをやっているといってもよいのではないかという国民の支持が得られるのではないかと思います。

いまはそういう面では利益相反とかいろいろなところがセンシティブですが、そこをきちんと説明して、透明性を高めていくことは重要であると思います。

野元 臨床薬理学の一つには治験を推進するという大きな業務を担当しています。ただ日本の場合の臨床薬理学講座が欧米の講座と違う点は診療科を持たないことが大きな相違点だろうと思います。臨床薬理学に診療科を整備して診療科の人的配置を行い、業務として臨床試験を担当させる。旗を振るだけではなくて、自分で担当するということがぜひ必要だろうと思います。実際に発展している欧米の臨床薬理学講座は自分で臨床試験を担当しています。診療もその一部を担当はしますが、そういうバックグラウンドが日本の治験の推進には非常に必要ではないかと思います。

大橋 臨床薬理の領域で早期臨床試験が非常に重要な領域だと思います。国際共同治験、グローバルトライアルを推進していく。アジア試験もそうですが、その中で我が国において早期臨床試験をできるような体制を整えていく必要があると思います。そのためにはクリニカルトライアルセンターの整備、韓国のようなインフラ整備が非常に重要になってくるだろうと思います。それは一医療機関でできるようなことではないでしょう。グローバルトライアルを進めるにあたって、早期のインフラ整備にも目を向けていただきたいというのが要望です。

佐藤（岳） グローバルスタディだとどうしても検証的な試験に目が行きがちになると思いますが、ご意見のような比較的開発の早期の段階にも目が行くようにしたいと思います。また、いかなるインフラ整備が我が国としていちばんよい方法なのかを今後、研究開発振興課の中で探っていきたいと思っております。

熊谷 PK試験あるいはPK/PD試験が非常に重要なツールであるということがアルゴリズムの中に示されており、PK/PDで民族差がある程度説明が可能であれば、国際的検証的試験に参加することは可能であるということがきちんと書いてあります。

実際に最近アジア共同治験等で治験相談等に同席することが多くありますが、そのときにPK/PDの重要性、説明可能であるという主張が機構の現場の担当の方たちに受け入れられない、これも要望ですが、我々もお手伝いしますので、機構の担当の方々の教育と一緒に頑張ってさせていただけたらと思います。

佐藤（岳） 了解いたしました。ただ、こちらの立場を言わせていただくとPK/PDのデータの示し方というのも一つあります。その議論の中でどうだ、単に似ているだろうと主張されても、それを似ていますと断言するには何をもって似ているかという、その材料を提示されない限り、それを似ている似ていないという議論は非常に難しいです。

小林 これらのことは早期の探索的臨床試験に

関連しています。この前、製薬協が出したデータで、いま開発がおこなわれている治験薬の中の約9割は外国オリジンのものが多いということで、外国オリジンが9割ありますと、どうしても欧米で開発に先行着手してしまうから、日本への導入が遅れるということになるわけです。まして我が国で早期の試験を行う施設が整っていないからますますできないということになってきます。

ではそれをどう変えていけばいいかと考えたときに海外オリジンのものも日本で同時にできるような呼び込みをしたい、我が国に導入するかしないか、これはたぶん製薬会社の話だと思います。この辺りで日本がリーダーシップをとれると全国のいろいろな医療機関で有効に使える可能性が出てくると思うわけですが、そのへんのところはいかがでしょうか。

佐藤（岳） 海外で開発されているものを最終的に日本でも同時承認という考え方は新薬の場合には今後は主流になっていくと思います。その中で行政側がどれだけ関与できるのかなど業界との間で話し合いということになるのではないかと思います。

* * *

エビデンス創出にむけた人材の将来像

Education for future staff to develop and foster drugs in Japan

中野 重行*

Shigeyuki Nakano

国際医療福祉大学大学院創薬育薬医療分野

Division of Pharmaceutical Medicine, International University of Health and Welfare Graduate School

1. これから望まれる人間像と創薬育薬医療チームの一員という意識

これから社会で求められる人材は、「創造性とコミュニケーション能力」に豊んだ人ではないかと思えます。「創造性豊か」というのは、例えば何か新しいものを作り出すという大それたことではなくても、何が問題で、その問題をどうやって解決していったらいいかというようなことを考えられる。そういう意味での創造性も含めています。それと、「コミュニケーション能力」です。日本社会は横の職種を超えたコミュニケーション、情報の共有は、なかなかできにくい社会のように感じています。

この「創造性」は、最近の脳科学が明らかにしてきたことと言えば、体験が豊富なほど創造性は豊かになりますが、では体験さえ豊富であればよいのかと言えば、そうではなくて、意欲も必要になってきます。この体験と意欲の両方ともある状態が、創造性が高くなるための条件設定になるわけです。

さて、コミュニケーションについては、大分医科大学時代から、「響き合いネットワーク」とか「医療コミュニケーションの集い」といった形で2001年から始めています (Table 1)。私どもは

薬を中心に集まっているメンバーですが (Fig. 1)、治験を例にとると、依頼者である製薬企業、あるいは薬をつくる製薬企業の担当者がいて、依頼されてこれを引き受ける医師がいて、この2者だけがいくら頑張っても、治験を含む医薬品の臨床試験は進みません。患者サイドの協力があって初めて成り立つ。こういう構図になっていると思います (Fig. 2)。

私どもは理性と感性で生きているわけですが、理性はこの世の中のことを理解しコントロールしようとし、知性と置き換えてもいいかもしれません。理性の軸と感性の軸の二つを描くと、四つの領域に分かれます (Fig. 3)。ここで、理性と感性の右の上のほうに入ると、成功 zone です。理性は正解のある世界で非常に力を発揮しますが、感性がないと、正解のない世界ではやってい

Table 1 響き合いネットワーク

医療コミュニケーションのワークショップ
響き合いネットワーク大分 (2001年)
響き合いネットワーク東京 (2006年)
響き合いネットワーク長崎 (2007年)
岡山 SP 研究会 (NPO 法人 響き合いネットワーク)

* 大分大学医学部創薬育薬医学 (Department of Pharmaceutical Medicine, Oita University Faculty of Medicine)

けない。つまり、感性と理性が相補い合っとうまくいくのだと思います。

2. 創薬育薬医療におけるこれからの医師とCRCのあり方

今、医療の世界では、「Plan-Do-See サイクル」を回しながら医療の質を高めていこうと。これはリスクマネジメントでもそうですし、治療の質を高めるといふ点でもそうです。そういう考え方が普及してきました (Fig. 4)。これを合理的な我々の薬物治療の世界に置き換えると、planは、適正な薬物の選択であり、合理的な投与計画の設計、doは、適正な処方をして服薬指導をすることになります (Fig. 5)。

さて問題は、see、つまり evaluation ですが、

患者個人を診察してみているわけですが、それは当然として、その患者集団、ポピュレーションでもみる必要があるわけです。本当にその薬が役立っているかどうかというのはポピュレーションでみる必要があります。ここのところが、今までの医学教育ではあまり語られてこなかったのではないかと思います。これが実は臨床試験です。創薬の段階であれば治験ですし、市販後の育薬の段階になれば製造販売後の臨床試験です。この臨床試験のプロセスは医師の社会的使命だと思えます。

さて、私どもは知識、技能、態度、を身につける必要があるのですが、知識は本を読めば、あるいはいろいろな話を聞けば身につけることができます。技能と態度を身につけることは非常に重要です。ワークショップという参加体験型の学習が

Fig. 1 創薬育薬医療チーム

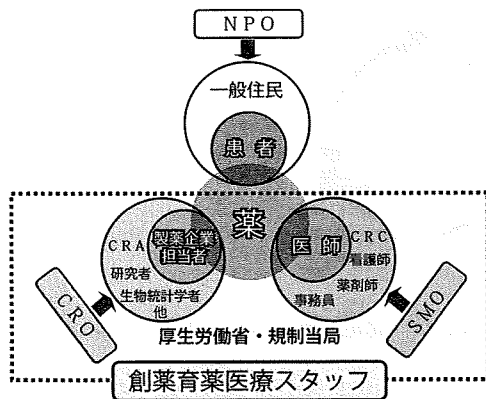


Fig. 2 創薬育薬医療チーム

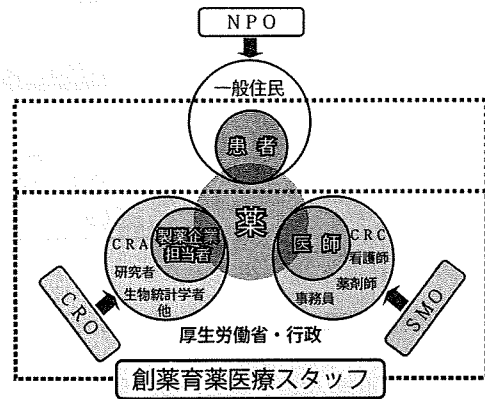


Fig. 3 理性と感性のバランスが重要

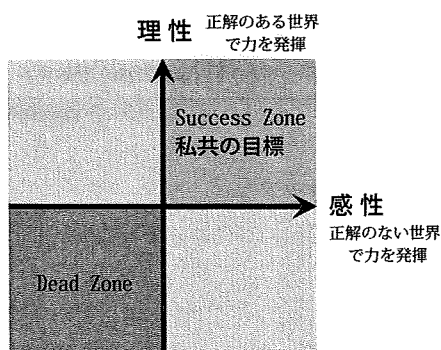
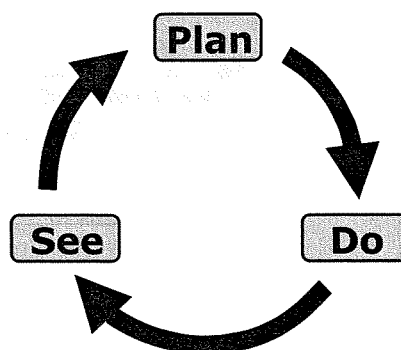


Fig. 4 Plan-Do-See サイクル



有効だと思います (Table 2).

日本臨床薬理学会認定 CRC が 800 名を超えるようになってきました. そうすると, 認定 CRC のためのアドバンスコースが必要になる. という
ことで, 2008 年 2 月に実施しました (Table 3).

今度, 渡邊裕司先生と山田浩先生に協力していただきまして, 浜松で, 医師と認定 CRC が一緒に学ぶというワークショップ「模擬 IRB と論文の質の見抜き方」を実施します (Table 4).

3. 日本文化の重視と globalization

国際化については, international と globalization という 2 種の言葉があります. 多くの方の

認識は国際化 = globalization のように感じておられると思いますが, これは違うと思います. 地球は丸い. 地球化であって, この globalization という言葉そのものが表しているわけですが, 西欧の英語圏の考えを地球規模で一色にしようということ. ところが, international というのは元々, inter で, nation がそれぞれあって, それぞれの nation をつないでいく. つまり, それぞれの nation がしっかりしていないと成り立ちません. そこで, 日本は日本文化という, とても素晴らしい文化を持っているので, これを大事にしましょうという話をしたいと思います.

ここに「Kaizen」とローマ字で書いてありますが, この言葉が欧米の文献に時々出ているのを見

Fig. 5 合理的な薬物治療に必要な医学医療教育

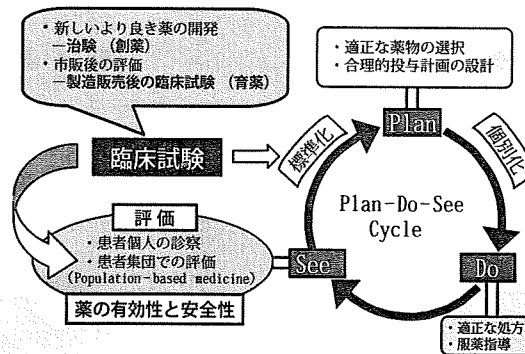


Table 2 CRC のためのワークショップ

2008 年 2 月 16 日 (土) ~ 2 月 17 日 (日) 開催地: ビーコンプラザ (別府) テーマ: マナーの基本・患者への説明のし方 (模擬患者) ポイントレッスン (薬物・臨床試験の論理)
2008 年 6 月 14 日 (土) ~ 6 月 15 日 (日) 開催地: 北海道がんセンター (札幌) テーマ: マナーの基本・患者への説明のし方 (模擬患者) ポイントレッスン (薬物・臨床試験の論理と倫理)

(主催: 日本臨床薬理学会)

Table 3 認定 CRC のためのワークショップ

2008 年 2 月 10 日 (日) ~ 2 月 11 日 (月) 開催地: 国際医療福祉大学大学院, 東京と福岡 (同時遠隔中継 WS) テーマ: 同意説明文書・被験者保護と論文の質の見抜き方
2008 年 8 月 23 日 (土) ~ 8 月 24 日 (日) 開催地: 聖マリアンナ医科大学 テーマ: 被験者保護・模擬 IRB と論文の質の見抜き方

(主催: 日本臨床薬理学会)

Table 4 医師と認定 CRC のためのワークショップ

2008 年 10 月 18 日 (土) ~ 10 月 19 日 (月) 開催地: アクトシティ浜松 (浜松) テーマ: 模擬 IRB と論文の質の見抜き方
--

(主催: 日本臨床薬理学会)

かけます (Table 5). これは improvement だと思っていたのですが, Kaizen という言葉を使っています. もう一つ, 「Innovation」という言葉があります. Innovation は「drastic な improvement」であり, Kaizen は「continuous な improvement」です. 日本的なのはこの Kaizen だということで, 日本企業, 例えばトヨタのような企業が世界のトップに躍り出た理由を米国は研究しているわけです. なぜトヨタが, 戦後スタートしてここまで来たのか, その秘密を一所懸命研究しているわけです.

関連する書籍として代表的なものを取り上げて

みました (Fig. 6). 例えば, 「5S」というのは Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke となっていますが, これをしっかりと行くと医療の質が高まるということで, 最近のリスクマネジメントの世界にも入ってきました (Table 6).

Innovation というのは急に上がる改善を指しているわけです (Fig. 7). ところが Kaizen というのは, 小さな波があるけれど日々改善する. 小さいながらも, わずかながらだけれど, continuous に改善していくというところが, この Kaizen の特徴です. それで結局はカメがウサギに勝つというストーリーのとおりです. カメがウサギに勝つ

Table 5 Kaizen と Innovation

Kaizen	Japanese for "change for the better" or "improvement" Continuous improvement
Innovation	Drastic improvement

Fig. 6 トヨタの仕事のし方を紹介した英文書籍の例

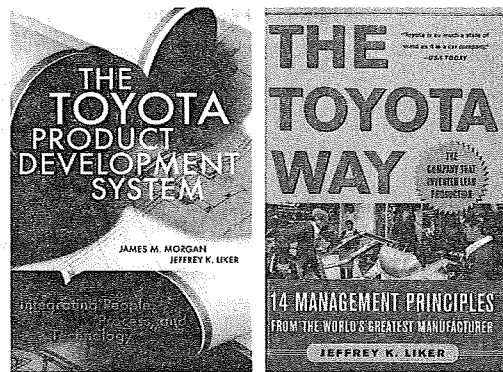
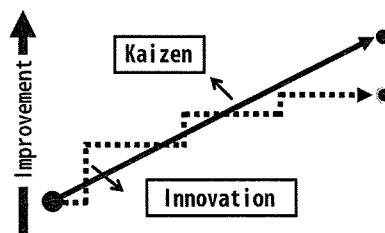


Table 6 The five steps (5S process) of good housekeeping (with their Japanese names)

1. *Seiri* : Distinguish between necessary and unnecessary items in *gemba* and discard latter.
2. *Seiton* : Arrange all items remaining after *seiri* in an orderly manner.
3. *Seiso* : Keep machines and working environments clean.
4. *Seiketsu* : Extend the concept of cleanliness to oneself and continuously practice the above steps.
5. *Shitsuke* : Build self-discipline and make a habit of engaging in 5S by establishing standards.

Fig. 7 Innovation and Kaizen



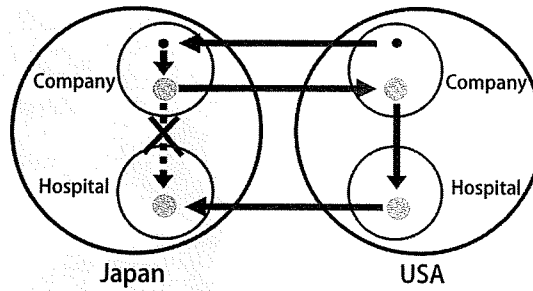
た仕事のし方（つまり日本流の Kaizen）を見習おうとしているわけです。

この話をもう少し掘り下げてみます。実はこの考え方，quality improvement の基本的な考え方は，戦後アメリカから日本に入ってきているのです（Fig. 8）。アメリカから入ってきて，日本でこれが育って，アメリカの company が取り入れたわけです。それが医療の世界に入ってきて，治験を介して日本に入ってきました。あるいは，リスクマネジメントを介して日本に入ってきたということです。

最後に，物事をなすためにはイメージが大事だということをお話したいと思います。イメージ

というのは私どもの心の中にあるのであって，本の中にあるわけでもなく，外国にあるわけでもありません。イメージは私どもの心の中にあります。これは想像力です。つまり私どもは，この国の創薬育薬医療スタッフを，日本で，日本的な，そして世界に日本から送り出せるようなものをつくっていく。そういう気持ちでやっていくことが重要なのだらうと思います。さらに言えば，目指すべきビジョンというのは，目に見えるものをイメージして，それを語りながら共有していく。創薬育薬医療スタッフの中でも語りながら協働していく。それがこれからのテーマだらうと思います（Fig. 1）。

Fig. 8 Quality improvement (Kaizen はどのようにして育ったのか?)



* * *

パネルディスカッション2：エビデンス創出にむけた本邦の方向性と将来像

大学（医学部）の進むべき方向性

Desired attitude of academia toward clinical research

熊谷 雄治

Yuji Kumagai

北里大学東病院治験管理センター

Clinical Trial Center, Kitasato University East Hospital

1. エビデンス創出に何が必要か

エビデンス創出に何が必要か。言うまでもなく臨床研究が必要なわけですが、例えばそれは症例報告であり、疫学データ、大規模介入試験、このようなさまざまな臨床研究が必要なわけです。臨床研究をやるといえることはどういうことか。ここに Ehrlich という人がおります (Fig. 1)。志賀潔のお師匠さんで細菌学者ですが、19世紀末から20世紀初頭に生きた人が、今日の医学研究には4Gが必要であるということを言っております。gelt (お金), geduld (忍耐), gluck (幸運), geschick (器用) ということです。私もお金がどうしても必要だということを強く、最近特に感じております。ですが、大学というのはお金だけではなくて、使命として研究を推進しなければいけないという部分も持っております。

Fig. 1 今日の医学研究には4Gが必要である



Paul Ehrlich (1854-1915)

Geld	金
Geduld	忍耐
Gluck	幸運
Geschick	器用

大学における臨床研究を振興するために何が必要かということを考えてみると、まず、臨床研究の方法論の教育、研究者支援の組織づくり、環境整備、審査委員会の充実、研究資金、こういうものがそろわないことにはなかなかうまくいかない。一つ欠けても非常に進みにくいということになるわけです。

2. 海外における臨床研究の状況

海外の状況としては、例えば英国では、Wellcome Trust で五つの clinical research facility が設置されております (Table 1)。研究者主導、企業依頼の臨床試験、いずれも行いますが、当初企業依頼によるトライアルが多いだろうと考えられていたのですが、現実的には、かなりの部分、独自の資金、地方財源、公的な財源で臨床研究が行われているという実情があります。

Table 1 英国における臨床研究推進

<p>Wellcome Trust によるミレニアム事業</p> <p>5つの clinical research facilities (CRF) が設置 研究者主導から企業依頼の臨床試験まで扱う。 2000-2002年に実施された臨床試験の20-35% はCRF独自の資金あるいは地方財源によるものであった。</p>

一方、米国はNIHがグラントを出しています (Table 2)。予算は3兆円で、そのうち20%、6,000億円が臨床研究に投資されている。その中には、一般診療をやらない、臨床研究だけ、治験だけを行うセンターが七つもあって、医師が1,200名というような体制で臨床研究を振興しているという状況にあるわけです。

韓国では治験がメインになりますが、2002年にINDとNDAが分離されました (Table 3)。臨床研究を始めるときに、新しい物質については届け出が必要ですが、日本では法制上、新しい物質は新薬としてのアプリケーション、new drug application (NDA)を行うということで、investigational new drug (IND)とNDAが同時に扱われています。これが臨床研究にとっては都合の悪いことだったので、韓国ではこれを分離した。そのことによって国際臨床試験を行いやすくなったというわけです。非常に画期的なことが行われたということです。

現在、韓国では12の地域のclinical trial centerが指定されています。このネットワークがKoNECT (Korean Enterprise for Clinical Trials)

です。韓国での補助金が非常にユニークなのは、マッチングファンドといいまして、例えば国から1億円出たら、その大学あるいはセンターも自力で1億円、同額を出して振興しなければいけない。つまり、自らやる気があるところでない、そのお金を受け取って推進することはできない。このところが日本と大きな違いです。これは非常にユニークなやり方で、これなら当然、clinical trialを推進しようという気持ちになるわけです。

臨床試験のサイトは認定制ですので、基本的に教育病院のうち100余りの医療機関が認定されているのですが、クリニックレベルあるいは中小病院では治験は行われていないという現状がありました。これが2008年に規制緩和がありまして、おそらくこのclinical trial centerが中核になって、日本と同じようにクリニックレベルの治験を推進するという状況が始まりそうです。

また、治験だけではなく臨床研究も非常に盛んに行われております。韓国ではIRBで治験、臨床研究ともに審査されていて、多いときには月に30件、40件の審査をしているということです。

Table 2 米国における臨床研究推進

NIH (National Institute of Health, 国立衛生研究所) 3兆円の予算 (うち20%が臨床研究に) 7つの臨床センター (一般診療は受付しない) 研究医師1,200名, 看護師660名, その他の職員 (薬剤師, 検査技師など) 570名
--

Table 3 韓国における臨床試験の状況

INDとNDAの分離 (2002) 12のRegional Clinical Trial Centerの指定とネットワーク* 政府から施設への補助金 (同額を施設からも拠出) *Korean Enterprise for Clinical Trials 臨床試験のサイトは認定制 (ガイダンスあり). 基本的に教育病院. 100余りの医療機関が認定. 教育コースはCTC各自で設置. 全国的なIRB連絡協議会がある.

3. 日本における臨床研究推進

治験活性化5ヶ年計画は非常にありがたいことでした。治験というのは臨床研究を行う人たちにとって重要な教育、OJTのフィールドにもなりますし、実際にGCP等を勉強することによって臨床研究の考え方がものすごく深まっています。治験は臨床研究を活性化するための一つの重要な手段です (Table 4)。

ところが、実際に臨床研究も治験も推進しようということになりますと、なかなか難しいところがあります。我々の北里大学の場合、まずARO (Academic Research Organization) を作るということがどうしても必要だという結論に達しました (Table 5)。つまり、臨床試験/研究の推進をするためには、教育・実施・支援を有する強力な組織が必要である。我々の場合には、大学、病院、研究所で横断的に構成されるAROを構想しています。各施設の治験管理部門のネットワーク。それから、東病院・臨床薬理研究所には合わせて105床の臨床試験専用病床、さらに、医学部に、中核病院の指定に伴い創設した北里臨床研究センター、臨床薬理研究所に以前からありました臨床試験支援センター。こういうものが中心になって、臨床研究・治験を推進していこうという体制を作りつつあります。

このAROが、大学の研究室に対して研究を支援し、臨床研究の論文発表をうながす。また病院に対して治験を支援することにより、高品質の治験につながる (Fig. 2)。もちろんそれだけではな

く、学術活動、ネットワーク、社会的な啓発活動、こういうことを行うことによって高品質の臨床試験、またグローバル試験への参加ができる地力を付けていこうと考えています。

また、IRBに関しては、4病院、1研究所で、治験審査委員会だけで、我々の法人内には五つの治験審査委員会があります。それから医学部等を含め、倫理委員会を入れると十いくつの審査委員会があるという状況です。これではとても良くないということで、まず、この4病院、1研究所に関して2008年度中に中央IRBの形を作るということを目指していま動いております。

それから教育に関してですが、AROでは、臨床試験専門家の教育を開始しております (Table 6)。臨床薬理学者、疫学者、生物統計家、プロジェクトマネージャー、データマネージャー。また、担当医師に関しては、主に研究倫理、GCP・臨床研究。CRCに関しては、実践的なCRC教育とOJTというふうに考えております。また、IRB委員に関してでも教育を開始するところです。世の中では統計一辺倒のカリキュラムがしばしばみられますが、臨床試験にはさほど必要がありません。いちばん重要なところはもっと違うところにあると考えます。また、このAROは、研究に関してはいろいろなサポートをしています (Table 7)。例えば、実施可能性の検討、研究計画の立案、研究の施行、結果の解析、報告・論文の作成、こういう支援も行う予定にしております。

ただ、我々のサポートのための資源は有限ですので、学内で競争が必要です。この研究は重要であると判断したものを優先的にサポートしていく

Table 4 日本における臨床試験推進

<p>あらたな治験活性化5ヶ年計画 治験中核病院・拠点病院の指定 臨床研究基盤整備研究 人材育成に重点を置いた研究への助成</p>
<p>治験は臨床研究活性化のための重要なフィールドである</p>

Table 5 Academic Research Organization の必要性

臨床試験／研究の推進のためには
教育・実施・支援機能を有する強力な組織が必要
北里大学の場合には、大学、病院、研究所で
横断的に構成される ARO を構想している

各施設における治験管理部門のネットワーク
東病院・臨床薬理研究所の治験実施ユニット
KCRC（北里臨床研究センター）
臨床薬理研究所臨床試験支援センター
Academic Research organization

Fig. 2 ARO の使命

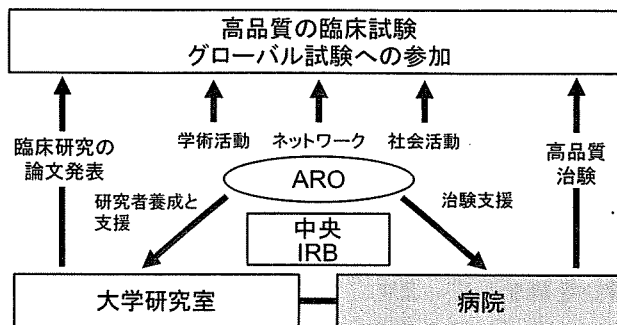


Table 6 教育

臨床試験専門家の教育
臨床薬理学者、臨床疫学者、生物統計家、
プロジェクトマネージャー、データマネージャー

担当医師教育
主に研究倫理、GCP 等と臨床研究の基礎

CRC
実践的な CRC 教育と OJT

IRB 委員
研究倫理、GCP と審査の役割

しばしば見られる統計一辺倒のカリキュラムは現実的でない！

Table 7 研究実施

実施可能性検討
論文データベース、現実性（難度、費用、時間など）

研究計画立案（支援）
依頼者への助言、作成に不慣れな研究者への助言、

研究の施行（支援）
試験全般（CRC 業務も含む）、事務局代行、

結果の解析（支援）
助言と必要に応じて解析施行、

報告・論文作成（支援）

サポートのための資源は有限であり、学内でも競争が必要。

という枠組みが必要だと考えております。つまり、臨床研究にはとにかくお金がかかるということを忘れてはいけない (Table 8)。運営費用、薬剤費・検査費、補償といったようにお金が必要です。それから、補助金ですが、短期的な成果を求めているようではこの研究は育たない。特に、大規模研究でエビデンスをとるといときには、ある程度の期間が必要になるわけですから、3年とかいうことで時間を区切られると、本当に必要なハードエンドポイントのエビデンスが得られない。なんとなくお茶を濁したようなもので終わってしまう可能性が非常に高い。それから、利益相反に関する取り扱いもこれから問題が生じてきます。このような医学研究、治験を考えたときに、医学研究の場合には、「私はなぜこの研究をやるのか」と問われたら、みんな、「〇〇という疾患について××ということを明らかにするためである」と、わりと簡単に答えることはできます (Table 9)。研究者として業績になるわけですから、これはいいのです。インセンティブは十分にあるのです。ところが問題は、「私はなぜ治験を行うのか」「あなたはなぜ治験を行うのですか」と聞いたときに、みんなが納得するようには答えられない。私自身は答えを持っていますが、簡単に答えられない部分がある。例えば、「医学の進歩に貢献するため」「病院の収支に貢献するため」と答えたとしてもこれは要するに滅私奉公です。今後は何らかのインセンティブがないことには、これ以上の推進は困難です。このインセンティブは、経済的なもの

もあるでしょうし、いろいろなことがあります。一つの追い風は、2007年11月に、本学の桜本信一講師の論文が、『NEJM』に first author で掲載されました (Fig. 3)。ある CRC が一生懸命頑張って症例を日本一集め、『NEJM』の first authorship を取りました。このようなことは一つのインセンティブになり得る。まれではあるが、インセンティブになり得るものもある。必ずしも経済的なものばかりではないということも申し添えたいと思います。

4. 外部との協力体制

我々は、外部との協力体制を整えてアジアに打って出る、アジアのリーダーシップをとるということを、まず第一に考えております (Fig. 4)。イギリス、韓国、これが KoNECT の中の CCCP というグループですけれども、それから中国、台湾というところでネットワークを作って動かそうとしております。

とにかく、アジア発の共同試験を我々の手で


Table 8 研究資金

臨床研究にはお金がかかる 運営費用 (人件費, 事務的業務) 薬剤費・検査費など 補償 (医師会の ITT のみ保険制度あり) 短期的な成果を求める補助金では研究は育たない 利益相反の取り扱い

Table 9 動機の相違

<p style="text-align: center;">Study Question 私はなぜこの研究をやるのか? 〇〇という疾患について××ということを明らかにするため 研究者としての業績作りの一面もある</p> <p style="text-align: center;">General Question 私はなぜ治験を行うのか? 医学の進歩に貢献するため 滅私奉公 病院の収支に貢献するため 個人としてのインセンティブなしでは これ以上の推進は困難</p>
--

Fig. 3 当院医師がNEJM掲載治験論文のfirst authorに！



The NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

HOME | SUBSCRIBE | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS | HELP | [Advanced Search](#)

Please log in for full text and personal services

桜本信一講師(北里大学東病院 消化器外科)

ORIGINAL ARTICLE

< Previous Volume 357:1810-1820 November 1, 2007 Number 18 Next >

Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine

Shinichi Sakuramoto, M.D., Mitsuru Sasako, M.D., Toshiharu Yamaguchi, M.D., Taira Kinoshita, M.D., Masashi Fujii, M.D., Atsushi Nashimoto, M.D., Hiroshi Furukawa, M.D., Toshifusa Nakajima, M.D., Yasuo Ohashi, Ph.D., Hiroshi Imamura, M.D., Masayuki Higashino, M.D., Yoshitaka Yamamura, M.D., Akira Kurita, M.D., Kuniyoshi Arai, M.D., for the ACTS-GC Group

ABSTRACT

Background Advanced gastric cancer can respond to S-1, an oral fluoropyrimidine. We tested S-1 as adjuvant chemotherapy in patients with curatively resected gastric cancer.

Methods Patients in Japan with stage II or III gastric cancer who underwent gastrectomy with extended (D2) lymph-node dissection were randomly assigned to undergo surgery followed by adjuvant therapy with S-1 or to undergo surgery only. In the S-1 group, administration of S-1 was started within 6 weeks after surgery and continued for 1 year. The treatment regimen consisted of 6-week cycles in which, in principle, 80 mg of oral S-1 per square meter of body-surface area per day was given for 4 weeks and no chemotherapy was given for the following 2 weeks. The primary end point was overall survival.

Results We randomly assigned 529 patients to the S-1 group and 530 patients to the surgery-only group between October 2001 and December 2004. The trial was stopped on the recommendation of the

THIS ARTICLE

▶ Full Text

▶ PDF

▶ PDA Full Text

▶ PowerPoint Slide Set

▶ Purchase this article

COMMENTARY

▶ Editorial by Cunningham, D.

TOOLS & SERVICES

▶ Add to Personal Archive

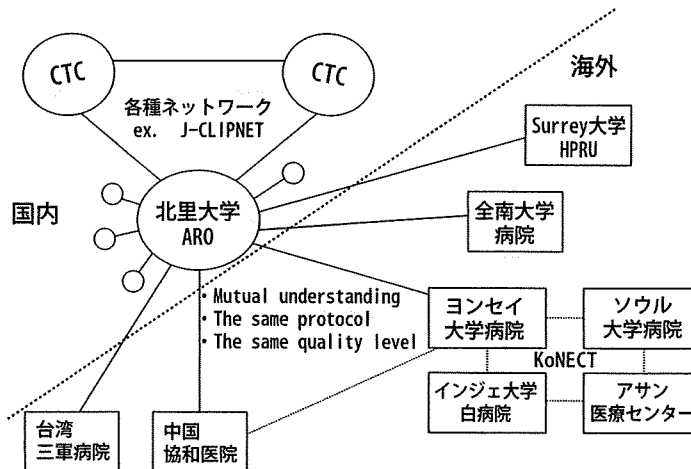
▶ Add to Citation Manager

▶ Notify a Friend

▶ E-mail When Cited

Sakuramoto S, et al. *NEJM*. 2007; 357: 1810-20. Available from : <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/357/18/1810>

Fig. 4 外部との協力体制



行って、我々がリーダーシップをとろう (Fig. 5).
それが日本のこれからの道であると考えていま
す。まず相互理解を促進して、また、アジアの同
胞たちを潜在的な過剰投与の危険性から守るとい
うことも含めて、アジアにおけるエビデンスを
我々の手で確立したいと考えています。

仲間がもっと欲しいんです。人をもっと雇いた
いのです。すべての事業の推進にはヒト、モノ、
そしてカネがどうしても必要であるということ
を強調したいと思います。

<質疑応答>

笹栗 実際、大学の中で中央 IRB の位置づけと
いうのはどういうふうになるのでしょうか。

熊谷 当大学は 4 病院, 1 研究所がありまして、
相模原に二つの病院、白金に一つの病院、埼玉に
一つの病院、それと白金に一つの研究所がある。
それぞれが別々の医療機関ですので、今まで IRB
を持っていたわけです。これは非常に効率が悪
い。そこで一つの SOP で複数チームで運営しま
す。毎週どこかでやります。4 チーム作って、4 チ
ームの質を標準化したものを置いて、1 週は第 1
チーム、第 2 週は第 2 チームという形で、それ
を同じ SOP で、共通するメンバーをある程度置

いて運営するつもりにしています。

笹栗 個々の IRB というのはもうなくなるわけ
ですね。

熊谷 なくさないという意味がないと思っていま
す。各審査チームには五つの医療機関からそれぞ
れ 1 名ずつは必ず入ってもらう形にする。

笹栗 もう一つお伺いしたいのは、いま僕らは
九大の倫理審査のあり方について見直しをやって
いるものですから参考にさせていただきたいので
すが、いちばん悩むのはゲノム解析研究の審査を
どういうふうにするかということです。今まで九
大は 2 段階審査になっていたのです。ゲノムの
解析を含む研究の審査は、まずゲノム解析研究の
専門委員会で見てもらって、それが上の親委員会
に上がってもう一回審査という形になっていま
したので、それが審査の大幅な遅れにつながっ
たのですが、先生はその機構の中でゲノム審査を
どういうふうにされていますか。

熊谷 基本的に言えば、治験審査委員会で審査
すれば倫理委員会にかける必要は全くないわけ
ですから、治験審査委員会に自信があればそれで
いいのです。ですから、例えば審査チーム 1, 2, 3,
4 とあった場合に、審査チーム 1 には三省指針に
合致したメンバーを置くという考え方も一つの選
択だと思います。倫理委員会と治験審査委員会の

Fig. 5 アジア発の共同試験を我々の手で

